

Paris 1974
FACULTÉ DE MÉDECINE LARIBOISIÈRE - SAINT-LOUIS

Année 1974

THÈSE

N° 88

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Madame LIPSZYC née GROSMAN

le 6 juillet 1947 à Paris (3e)

Présentée et soutenue publiquement le

LES HYPERTHYROIDIES AVEC AUGMENTATION ISOLÉE
DE LA TRIIODOTHYRONINÉMIE

A propos d'une observation

Président : M. CANIVET, Professeur

Année 1974

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Madame LIPSZYC née GROSMAN

le 6 juillet 1947 à Paris (3e)

Présentée et soutenue publiquement le

LES HYPERTHYROIDIES AVEC AUGMENTATION ISOLÉE DE LA TRIIODOTHYRONINÉMIE

A propos d'une observation

Président : M. CANIVET, Professeur

THÈSE

Année 1931

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Spécialité de Médecine)

Par

Monsieur LÉONARD GROSSEMAN

Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le

LES HYPERTHYROIDES AVEC ALIMENTATION ISOLÉE
DE LA TRIIODOTHYRONINE

A propos d'une observation



Président : M. GARNIER, Professeur

FACULTE DE MEDECINE PARIS-LARIBOISIERE-SAINT-LOUIS

CORPS PROFESSORAL

Année 1972-1973

DOYENS HONORAIRES : Professeur J. BERNARD, Professeur J.J. BERNIER

PROFESSEURS HONORAIRES : M. AUBRY, C. LAUNAY, R. WORMS.

Doyen : Professeur Et. FOURNIER

PROFESSEURS

Dermatologie

G. DEGOS	Prof. de clinique des maladies cutanées et syphilitiques.
F. DUPERRAT	Prof. de Dermatologie
J. CIVATTE	Prof. Agrégé
A. PUISSANT	Prof. Agrégé
S. BELAICH	Prof. Agrégé

Rhumatologie

S. DE SEZE	Prof. de Clinique Rhumatologique
A. RYCKEWAERT	Prof. Agrégé
M. KAHN	Prof. Agrégé
A. DRYLL	Prof. Agrégé

Gastro-Entérologie

J.J. BERNIER	Prof. de Clinique gastro-entérologique
J.P. FERRIER	Prof. Agrégé
J.C. RAMBAUD	Prof. Agrégé

Endocrinologie

J. CANIVET	Professeur
G. CATHELINEAU	Prof. Agrégé

Médecine

D. KUNTZ	Prof. Agrégé
J. ROUFFY	Prof. Agrégé

Chirurgie

J. PERROTIN	Prof. de Pathologie chirurgicale
P. HAUTEFEUILLE	Prof. Agrégé

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique

P. BANZET	Prof. Agrégé
J. WITWOET	Prof. Agrégé

Hématologie

J. BERNARD	Prof. de Clinique des maladies du sang.
J. DAUSSET	Prof. d'Immunologie-Hématologie
M. BOIRON	Professeur
M. SELIGMANN	Professeur
Y. NAJEAN	Prof. sans chaire
J. CAEN	Prof. Agrégé
J. COLOMBANI	Prof. Agrégé
C. JACQUILLAT	Prof. Agrégé
G. SCHAISON	Prof. Agrégé

Cardiologie

Y. BOUVRAIN	Prof. de Clinique Cardiologique
J.J. WELTI	Prof. sans chaire
H. SLAMA-CHALOU	Prof. Agrégé
R. GOURGON	Prof. Agrégé
G. MOTTE	Prof. Agrégé

Thérapeutique

M. LAMOTTE	Prof. de Clinique Thérapeutique
J.M. SEGRESTAA	Prof. Agrégé

Toxicologie

M. GAULTIER	Prof. de Clinique Toxicologique
P. GERVAIS	Prof. Agrégé

Médecine Légale

E. FOURNIER	Prof. de Médecine Légale & Toxicologie
M.L. EFTHYMIU	Prof. Agrégé

Pathologie Expérimentale

F.P. MERKLEN Prof. de Pathologie
Expérimentale

Neuro-Chirurgie

R. HOUDART Professeur
J. COPHIGNON Prof. Agrégé

Neurologie

L. PEPIN Prof. sans Chaire

Psychiatrie Adulte

A. GORCEIX Prof. Agrégé

Psychiatrie Infantile

M. DUGAS Prof. Agrégé

Pédiatrie

H. LESTRADET Prof. sans Chaire
B. LABRUNE Prof. Agrégé

Gynécologie Obstétrique

P. MORIN Professeur
P. ENGELMANN Prof. Agrégé

Urologie

C. CHATELAIN Prof. Agrégé

Oto-Rhino-Laryngologie

P. PIALOUX Prof. de Clinique
d'Oto-Rhino-Laryn-
gologie
G. FREYSS Prof. Agrégé

Ophtalmologie

M. FONTAINE Prof. Agrégé

Histologie

J. LAVEDAN Prof. sans Chaire
M. MAILLET Prof. Agrégé
C. BOUTON Chargé de Cours

Pneumo-Phtisiologie

L. ISRAEL Prof. Agrégé
F. COTTENOT Prof. sans chaire

Parasitologie

M. LARIVIERE Professeur

Anatomie Pathologique

J. ROUJEAU Professeur
N. CHELLOUL Prof. Agrégé

Bactériologie

Y. PEROL Prof. Agrégé

Anesthésiologie

J.F. MONTAGNE Prof. Agrégé
E. ECHTER Prof. Agrégé

Radiologie

M. LAVAL-JEANTET Prof. Agrégé
M.C. PLAINFOSSE Prof. Agrégé
R. DJINDJIAN Prof. Associé

Pharmacologie

P. LECHAT Professeur

Biophysique

A. DJOURNO Prof. de Physique mé-
dicale
M. BURGEAT Prof. Agrégé
M. DUVELLEROY Prof. Agrégé

Physiologie

A. TEILLAC Prof. sans Chaire
J.P. MARTINEAUD Prof. sans Chaire
H. MAMO Prof. Agrégé

Biochimie

R. BOURRILLON Professeur
P. TIOLLAIS Prof. Agrégé
Y. GOUSSAULT Chargé de Cours

Anatomie

J.P. LASSAU Prof. Agrégé

Psychologie

L. MOOR Chargé de Cours

MEDECINS, CHIRURGIENS & SPECIALISTES DES HOPITAUX

M.M. BARCAT Jean - BENNET Jean - CLAVET Jean - CHARLEUX Henri - COUINAUD Claude -
DESPREZ-CURELY Jean-Paul - DUBOST Claude - FRIEZ Pierre - de GRACIANSKY Pierre -
GRENET Pierre - HELIE Jules - HERRAULT André - LABAYLE Jean-André - LANCE Mar-
cel - LAROCHE Jean-François - MARIE René - MAY Jean-Pierre - PESTEL Maurice - RI-
CHARD Claude - SARAUX Henri - VIGNAUD DUPUY de ST-FLORENT Georges.

DIRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

M.M. ACCARD Jean-Loup - ALBERTINI Frédéric - BARDIAUX Maurice - BENAD -
BERTRAND Y. - BITOUN Georges - CALLEROT Louis - Mme CHAIGNEAU Hélène
M.M. CHALANSET René - CHAOUAT Yves - DELANOE Yves - DELTEIL Pierre - DESFOSES
Louis - DURAND Claude - ELBAZ Pierre - ELIACHAR Edouard - FERREZ Bernard -
GANEM Jean - Mme GIACOMINI Thérèse - M. GOUDAL Henri - GRUPPER Charles -
HUGUET Jean-Claude - JALMANSON Daniel - LEFEVRE Lucien - DOGEAY René -
LIBESKING Marcel - MARTIN-DUPRAY Daniel - MARTINETTI J. - Mme MAY Vera -
M.M. MAZZA Roger - MIKOL François - NERLIL Jacques -
M.M. PARIENTE Philippe - PARIENTE Maurice - PASQUIER Pierre - PIRET Jean-Marie - PLANE
Jean-Louis - POUJOL Jean - RACINE Yves - RENE Louis - Mme RENIE Odile -
M.M. ROUCHON Claude - SCHWEICH Michel - SIGAL Simon - SUCHESTOW - SUCHET Adolphe-
TINTHOIN Jean-François - VANTELON Jacques - de VERBIZIER J. - VERGNON D. -
M. VIGUIE Roger -
VERMEULEN Roger - VEYRAT Jean-Gérard - Mme VIGNAUD Jacqueline -
M. VIGUIE Roger - Mme XIMENES Geneviève.

A la mémoire de mon père

A ma mère, à mon mari

Pour mes enfants

A mon Maître

Monsieur le Professeur Agrégé CANIVET

Avec toute ma reconnaissance
et mon plus profond respect.

A Monsieur le docteur PASSA

qui m'a inspiré le sujet de cette
thèse et aidé à sa réalisation
avec toute ma gratitude.

A mes Maîtres

Mr. Le Professeur	JEAN BERNARD
Mr. Le Docteur	CHARLEUX
Mr. Le Professeur	DEGOS
Mr. Le Docteur	DUPAGNE
Mr. Le Professeur	HAMBURGER
Mr. Le Professeur	KUSS
Mr. Le Professeur	MIALARET
Mr. Le Professeur	MONTAGNE
Mr. Le Docteur	ROISIN
Mr. Le Professeur	SELIGMAN

Aux Docteurs

Dr. BELLAICH

Dr. BERNADOU

Dr. DANIEL

Dr. DE BAUCHEZ

Dr. DELOBEL

Dr. DUMONT

Dr. ROISIN

Dr. TEILLET

I

INTRODUCTION

Les progrès parallèles de l'endocrinologie et de la biochimie ont permis une meilleure connaissance de la physiologie normale et pathologique de la thyroïde. Au concept classique d'une sécrétion hormonale unique a dû bientôt succéder celui d'une hormonogénèse complexe, aux étapes successives encore qu'étroitement dépendantes les unes des autres, et subissant également des incitations hypophalomo-hypophysaires ou «extra glandulaires».

On devait alors rapidement admettre que toute perturbation, quantitative ou qualitative, survenant à l'un de ces niveaux, risquait de modifier la fonction normale de la thyroïde, et par là de créer un tableau pathologique particulier, tant par son mécanisme physiopathogénique, que par son aspect clinique et biologique, et par voie de conséquence par des directives thérapeutiques différentes. Un traitement correct, ne peut être décidé qu'une fois connues l'existence du trouble, sa nature, son ampleur, sa direction, vers une hypersécrétion ou une hyposécrétion hormonale.

Les techniques de dosage des hormones dans le sérum se sont ces derniers temps multipliées et perfectionnées au point que par des méthodes radio-immunologiques il est devenu possible de saisir avec exactitude le trouble en cause, plus particulièrement depuis deux décennies, une nouvelle acquisition a été faite en pathologie thyroïdienne concernant la mise en évidence et le dosage de ce que l'on appelle la deuxième hormone thyroïdienne, la triiodothyronine, désignée plus brièvement par la lettre et le chiffre T3, mais qui ne présente que 5 pour 100 de l'iode organique total, alors que la première hormone thyroïdienne, la tyroxine T4 en constitue plus de 90 pour 100. D'où vient alors l'intérêt accordé à T3 ?

D'emblée on a pu constater qu'elle était trois fois plus active que T4, que son effet métabolique atteignait son maximum à la 48e heure, alors que l'action de T4 est plus étalée, vers les 10-12e jours. On a de plus constaté qu'entre les deux hormones, il n'existe aucune différence qualitative.

Et pourtant de plus en plus, les dosages, les études du métabolisme donnent à la triiodothyronine une place grandissante, une nette responsabilité dans certains aspects de la pathologie thyroïdienne. Le dosage radio-immunologique, de plus en plus utilisé, a permis de concevoir qu'un excès de T3 pouvait être constaté dans certaines hyperthyroïdies, plus particulièrement dans certaines toxicoses. Si bien que dorénavant on parle de «thy-réotoxicose par hypertriiodothyroninémie».

Notre attention a été éveillée sur ces faits à la suite de l'observation d'un malade hyperthyroïdien d'après la symptomatologie clinique, mais chez qui les dosages hormonaux classiques se sont avérés dans les limites de la normale. C'est pourquoi nous avons évoqué un possible excès de T3 confirmé par dosage radio-immunologique DR NOUEL.

Pour replacer cette observation dans un contexte consacré aux hyperthyroïdies par T3, pour lesquelles il existe déjà une littérature médicale mondiale sinon abondante, du moins non négligeable, nous avons suivi le plan de travail suivant :

- Tout d'abord, un rapide «historique» dont le début se situe en 1952, montrera la succession des recherches et observations qui ont abouti aux notions actuellement admises d'hyperthyroïdies, et plus spécialement de thy-réotoxicoses, par excès de T3.

- Après l'exposé de l'observation de notre malade, nous rappellerons les étapes successives de l'hormonogénèse thyroïdienne physiologique, normale, afin d'y situer la T3.

- Nous montrerons comment les dosages radio-immunologique permettent de plus en plus de déterminer les taux normaux ou anormaux de la triiodothyronine.

- Pour terminer, nous préciserons le rôle et la signification de la T3 en pathologie thyroïdienne, tout particulièrement en cas de thy-réotoxicoses annoncées ou en rapport avec des taux anormalement élevés de triiodothyronine, alors que les autres dosages hormonaux demeurent dans les limites de la normale.

II HISTORIQUE

En 1952, J. ROCHE, LISSITZKY et R. MICHEL (23) faisaient à l'Académie des Sciences une communication sur la présence de triiodothyronine dans la thyroglobuline. La même année, J. GROSS et R. PITT-RIVERS (12) faisaient paraître un article dans la *Lancet*, indiquant qu'ils avaient identifié la 3-5-3', triiodothyronine dans le plasma humain.

Puis trois années s'écoulèrent avant que DINGLEDINE, PITT-RIVERS et STANBURY (10) reprennent la question : ils précisèrent alors la nature et le transport des substances iodées dans le sang des sujets normaux, mais aussi comparativement dans le sang des sujets atteints d'affections thyroïdiennes. La même année 1955, BENUA, DOBYNS et NINMER (2) mettaient en évidence la triiodothyronine dans le sérum de malades traités par iode radio-actif.

L'année 1957 fut marquée d'un fait important MACLAGAN, BOWDEN et WILKINSON (16) apportèrent la preuve que la thyrotoxicose est imputable à une élévation du taux sérique en T3 alors que les taux de thyroxine restent normaux. Cette communication de MACLAGAN avait été précédée de publications montrant que l'on s'efforçait d'estimer le taux de T3 qui paraissait devoir occuper une place nouvelle en pathologie thyroïdienne.

D'autres travaux suivirent ceux de MACLAGAN, mais la plupart utilisait la comparaison de radio-activité dans les zones T3 et T4 de la chromatographie sérique obtenue à une ou plusieurs reprises après administration d'iode radioactif ^{131}I . Mais étant donné les différences entre les activités spécifiques propres à chacune de ces hormones dans la circulation, les chiffres obtenus ne représentaient pas nécessairement les taux relatifs actuels de T3 et de T4. A des délais variés après administration d'iode radio-actif ces différences dans les activités spécifiques de T3 et de T4 étaient évidentes, et pouvaient être attribuées aux différences des *turn over* métaboliques des deux hormones, des différences

d'importance des pools périphériques, et même peut-être aussi des différences dans l'activité spécifique au moment où les deux hormones étaient libérées à partir de la thyroïde.

RUPP, CHAVARRIA et PASCHKIS en 1959 (24) signalaient que la triiodothyronine pouvait chez certains sujets être la seule hormone thyroïdienne circulante ; la même année, ARONS et HYDOVITZ (1) pouvaient décrire l'évolution des taux sériques des hormones thyroïdiennes chez les euthyroïdiens et chez les hyperthyroïdiens. Mais en 1960 WERNER, ROW et RADICHEVICH (33) apportaient du nouveau, puisqu'ils n'étudiaient plus les radioactivités comparatives des fractions T3 et T4 après administration d' ^{131}I . Cette fois il s'agissait de la description d'une probable formation et d'une probable sécrétion de T3 chez un malade porteur de goître nodulaire non toxique, T3 étant défini à la fois sur les dosages chimiques et sur les dosages radio-actifs. WERNER prudemment parlait d'un produit ayant la mobilité en chromatographie, de la triiodothyronine.

Mais la porte était ouverte sur les recherches cliniques et la signification pathologique de T3 - RUPP et PASCHKIS en 1961 (25) eurent le mérite de parler, les premiers des taux variables des acides aminés iodés circulant dans un cas de thyrotoxicose. SHIMAOKA (27), deux ans plus tard, décrivait un cas d'adénome toxique de la thyroïde avec comme principale hormone thyroïdienne circulante la triiodothyronine. En France, J. MAHAUX, S. LEVIN et M. NAGEL (17) faisaient les constatations suivantes : l'iodémie chez l'hyperthyroïdien avec hyperplasie diffuse de la glande ne présente pas de dépression appréciable lors de l'épreuve d'inhibition thyroïdienne par la L-triiodothyronine. Chez trois malades sur quatorze, la triiodothyronine a amené une élévation paradoxale de l'iodémie, contemporaine d'une aggravation manifeste des symptômes basedowiens. Les auteurs formulent l'hypothèse d'une activation de la production de L.A.T.S. sous l'influence de la triiodothyronine chez certains malades particulièrement sensibles. De leur côté J. MIROUZE, JAFFIOL, PASTORELLO et BALDET (18) proposent une nouvelle technique d'étude de la dégradation in vivo des hormones thyroïdiennes : T₄ 125 et T₃ 131 :

— Le calcul de la vitesse de renouvellement du traceur s'effectue, dans la nouvelle méthode, à partir de mesures concernant spécifiquement la fraction hormonale, et non le plasma total, qui contient une proportion souvent importante d'iodures, la quantité d'hormones perdues dans les urines est calculée.

— Le pool d'iode hormonal est établi à partir de l'iode hormonal et non du PBI 127 qui est souvent très différent.

— Le métabolisme des deux hormones thyroïdiennes est parallèlement étudié en les marquant à l'aide d'isotopes différents de l'iode. Des exemples montrent l'intérêt de ces modifications, chez des sujets euthyroïdiens et au cours des dysthyrédoses, il a été ainsi possible d'établir des différences significatives entre les valeurs correspondant aux quantités d'hormones quotidiennement consommées dans les groupes précédents. **Le métabolisme de la triiodothyronine marquée apparaît toujours plus rapide que celui de la thyroxine marquée.**

— STERLING et collaborateurs, en 1969 publient les résultats des déterminations des taux de triiodothyronine dans le sérum humain (28). Mais surtout HOLLANDER a fait avancer la question en déterminant par chromatographie gazeuse les hormones thyroïdes circulantes et en signalant l'existence d'une thyrotoxicose due à une élévation de T3 sérique en présence d'un taux normal de T4 (14). On est ainsi arrivé à étudier systématiquement les taux de T3 sérique lorsque la clinique et la biologie font suspecter une thyrotoxicose ou la font redouter dans un proche avenir ; STERLING, REFETOFF et SELENKOW en 1970 (29) ont pu rechercher le taux de T3 chez 26 malades dont 12 porteurs de goitre toxique nodulaire, chez sept malades atteints de maladie de Basedow dont deux avec exophtalmie oedémateuse caractéristique. Ces auteurs peuvent ainsi conclure à l'importance de T3 jusqu'à ce que des méthodes de détermination soient mises au point (nous sommes en 1970).

STERLING conseille de recourir systématiquement au test de suppression de T3, qu'elle qu'ait été la valeur de fixation d'iode radio-actif par la thyroïde au cours des 24 premières heures.

La même année 1970, WOEBER et collaborateurs (34) ont pu préciser le métabolisme périphérique de T3 chez les sujets euthyroïdiens et chez les Basedowiens, puis décrivent le mécanisme normal de conversion de la thyroxine en T3 chez les individus bien portants. Une autre étude de la même équipe est publiée toujours en 1970, concernant la répartition cinétique de la T3 chez les euthyroïdiens, avec hypoglobulinémie fixant la thyroxine, et chez des Basedowiens BRAVERMAN, INGBAR et STERLING (4) enfin précisent le mode de conversion de la thyroxine T4 en triiodothyronine T3 chez des sujets totalement thyroïdectomisés.

HOLLANDER et collaborateurs en 1971 (13) montrent comment l'élévation du taux sérique de triiodothyronine peut-être considérée comme un signe prémonitoire de thyrotoxicose. La méthode radio-immunologique permet à GHARIB, RYAN et collaborateurs en 1971 de tirer T3 et de préciser l'affinité et la spécificité de l'anticorps pour T3 (11).

STERLING et ODELL en 1971 (31) considèrent comme importante la triiodothyronine pour conserver les hyperthyroïdiens traités en équilibre euthyroïdien. Selon PITTMAN, CHAMBERS et READ (22) il existe une certaine vitesse de conversion extra-thyroïdienne et thyroxine en T3 chez l'homme normal.

ODIE toujours en 1971 (21) précise le turn over de T3 chez les sujets euthyroïdiens, CAVALIERI (8) décrit le taux de clearance métabolique de T3 et constate des différences selon que l'hormone a été administrée en une injection unique ou en perfusion continue.

C'est par des études électrophorétiques de l'interaction triiodothyronine-TBPA que DAVIS (9) précise la fixation de l'hormone thyroïdienne sur la proalbumine sérique humaine (1972). BRUNELLE et BOHUON en 1972 (5) parlent de baisse de T3 sérique avec l'âge. HOLLANDER (14) publie de nouveaux résultats du dosage radio-immunologique de celle-ci. LIEBLICH et UTIGER (15) indiquent leurs résultats. NICOLOFF (19) détermine simultanément le turn over de la thyroxine et de la triiodothyronine chez l'homme. G. SCHAISON (26) a fait le point de la question de T3 en 1972 toujours, tandis que l'année 1973 nous a déjà apporté deux publications essentielles de BRUNELLE, LAINE, NOUEL, BOHUON, CHOMANT et SEGOND (6) :

- Une étude portant sur 207 sujets et permettant d'établir le rôle de la triiodothyronine sérique en pathologie thyroïdienne ;
- Une autre étude décrivant la méthode du dosage radio-immunologique de la triiodothyronine sérique, et les applications cliniques de ses résultats.

On voit donc, par ce rapide survol, qu'en l'espace d'une vingtaine d'années la notion de triiodothyronine a été entrevue, puis dégagée et vérifiée, que des méthodes de dosage ont été mises au point, la technique radio-immunologique de plus en plus employée, permettra de faire plus rapidement avancer le problème ; que le comportement de T3 enfin a déjà pu être précisé, une élévation du taux sérique de la triiodothyronine étant constatée dans les thyrotoxicoses avérées, mais aussi,

ce qui est peut-être de plus grande valeur encore, dans la période prémonitoire de ces accidents, dont on connaît le danger. Ainsi parallèlement les acquisitions se sont faites sur un plan théorique mais aussi sur un plan pratique, par application à la clinique des données fournies par le laboratoire. Voici maintenant notre observation, pour laquelle le dosage radio-immunologie de la T3 sérique a été réalisé dans le service de Monsieur le Docteur NOUEL.

III

OBSERVATION

Monsieur STR... M., né le 28 juin 1915 est adressé le 19 septembre 1972 dans le service de Monsieur le Professeur CANIVET à l'hôpital SAINT-LOUIS, pour suspicion d'hyperthyroïdie.

Histoire de la maladie :

Il existe depuis quelques mois :

- un amaigrissement de quatre kilos ;
- une rougeur des yeux, qui sont larmoyants et qui selon les dires du malade «seraient sortis des orbites» ;
- des sueurs, des mains moites, une soif importante ;
- de la nervosité qui en fait existe depuis 1964.

Le transit digestif est normal en particulier il n'y a pas de diarrhée.

Antécédents :

Un infarctus du myocarde en 1964, avait été traité par Ségontine 60 et Pentrium. On n'avait pas donné d'anti-coagulants, en raison d'un ulcère gastrique.

Examen clinique :

- Cœur : Le rythme est à 80.
- Thyroïde : A la palpation la glande ne semble pas augmentée de volume, on constate une discrète exophtalmie.
- Au total : on se trouve donc devant un tableau clinique évoquant

le diagnostic d'hyperthyroïdie, rendant nécessaire un bilan thyroïdien, fixation d'iode radio-actif, dosages hormonaux.

Le premier bilan donnera :

1) Fixation thyroïdienne de : 131 I

- 41 % à la 6e heure
- 58 % à la 24e heure

2) Réflexogramme achilléen : - 260 msec.

3) Iodémie :

- Protidique 8,2 mcg / 100 ml
- Totale 12 mcg / 100 ml

4) Gammagraphie : Elle montre une fixation régulière homogène.

5) Dosages hormonaux in vitro :

A) Taux de transfert in vitro de la T3

$$\text{Hyper} \left\langle \frac{\text{euthyroïdie}}{0,87 \text{ à } 1,13 (\pm 0,02)} \right\rangle \text{Hypothyroïdie}$$

$$= 0,77$$

Les chiffres se situent donc nettement dans la zone d'hyperthyroïdie.

B) Dosage de la T4 par compétition :

$$\text{Hypo} \left\langle \frac{\text{euthyroïdie}}{4,6 \text{ à } 13 (\pm 0,2)} \right\rangle \text{Hyperthyroïdie}$$

$$= 7,4 \text{ mcg / mPP ml}$$

Les chiffres sont donc ici normaux.

C) Indice de thyroxine libre FT 4 :

$$\text{Hypo} \left\langle \frac{\text{euthyroïdie}}{4,2 \text{ à } 15 (\pm 0,2)} \right\rangle \text{Hyper}$$

$$= 9,6$$

On se trouve devant une opposition entre un tableau clinique évocateur d'hyperthyroïdie et des résultats biologiques non concluants, ce qui autorise à soulever l'hypothèse d'une hyperthyroïdie liée à l'excès de triiodothyronine, éventualité rare, cependant, confirmée ces dernières années grâce aux dosages radio-immunologiques de plus en plus répandus.

Pour confirmer ce diagnostic, on décide de demander un test de freinage, afin de confirmer la maladie de Basedow, et surtout un dosage radio-immunologique de la T3.

Un deuxième bilan est donc fait en octobre 1972 :

1. Test de WERNER

La fixation thyroïdienne de ^{131}I va donner :

— A la troisième heure	37 %
— A la sixième heure	47 %
— A la vingt-quatrième heure	59 %

L'image gammagraphique est inchangée, homogène. Devant l'absence de freination, on peut affirmer le diagnostic de maladie de BASEDOW.

2. Dosage de la T3 par la méthode radio-immunologique :

Il donne 250 nanogrammes / 100 ml de sérum, taux élevé puisque les valeurs normales se situent entre 97 ± 35 ng / 100 ml.

EN CONCLUSION :

On se trouve devant un tableau clinique de maladie de Basedow, diagnostic confirmé par :

- Un test de WERNER positif ;
- Un taux de transfert de la T3 nettement dans la zone d'hyperthyroïdie, tandis que les dosages hormonaux couramment pratiqués en France et effectués chez notre malade s'avèrent normaux, en particulier en ce qui concernait la T4.

Nous pouvons ainsi retenir le diagnostic d'hyperthyroïdie liée à

un excès de T3. Le malade est alors mis au traitement suivant :

- Néomercazole 6 C. par jour
- Valium 5 mg. 2 C. par jour

Dans la 3ème semaine de ce traitement, annulation des signes cliniques de thyrotoxicose.

Au 3ème mois, le malade a repris 6 kg et tous les signes de thyrotoxicose ont disparu.

Le traitement est alors poursuivi à la dose de 3 comprimés de néomercazole par jour, jusqu'au 18ème mois.

Le malade a été revu fin août 1973 — 2 mois après l'arrêt des antithyroïdiens de synthèse — il est parfaitement euthyroïdien sur la plan clinique - réflexogramme achilléen 360 ms.

Un bilan biologique complet avec notamment dosage de la T3 doit être réalisé dans 4 mois soit 6 mois après l'arrêt du traitement médical.

IV

PLACE DE LA TRIIODOTHYRONINE T3 DANS L'HORMONOGENESE THYROIDIENNE

L'hormonogénèse thyroïdienne a pu ces dernière années et grâce à des méthodes d'évaluation quantitative et qualitative, être bien suivie dans ses cinq étapes successives et normales. Mais en même temps, il a été possible d'observer des perturbations, des insuffisances, des arrêts même au niveau de ces différents niveaux, ce qui a permis de donner aux diverses formes cliniques de dysthyréoses des explications étiopathogéniques sur le plan biochimique.

Certes, tout n'est pas encore totalement élucidé en ce qui concerne le mécanisme physiologique de la sécrétion thyroïdienne, tant normal que pathologique. Le fait même qu'entre autres, les moyens de dosage radio-immunologique n'ont pu être appliqués que très récemment à la triiodothyronine permet de penser que d'autres acquisitions, dans un avenir plus ou moins proche, modifieront encore nos connaissances actuelles.

Déjà la notion de cinq étapes successives et dépendantes les unes des autres explique de façon satisfaisante l'hormonosynthèse thyroïdienne. Voici très schématiquement rappelées ces cinq étapes :

1) La captation par la thyroïde des iodures plasmatiques :

Ce qui se fait sous la dépendance de la thyréostimuline antéhypophysaire TSH et qui est réglée par l'importance du stock iodé préexistant. Une première anomalie de l'hormonosynthèse surviendra donc, très initialement, chaque fois que la glande n'est pas capable de fixer une quantité suffisante d'iode (STANBURY 1960). C'est le type I, anomalies d'incorporation de l'iode dans les molécules organiques. La fixation de l'iode ¹³¹ est presque nulle, l'épreuve au thiocyanate est négative,

l'iode protidique plasmatique est abaissé parallèlement à l'intensité des signes cliniques.

2) Oxydation des iodures en iode et fixation de l'iode moléculaire actif sur certains des acides aminés qui constituent la molécule protéique complexe de la thyroglobuline, avec formation de précurseurs hormonaux : mono-iodotyrosine, puis di-iodotyrosine. Le trouble à ce niveau consiste donc en un défaut d'organification des iodures. La glande est dans l'impossibilité de transformer les iodures fixés, en iode organique (STANBURY TYPE II 1950). Cliniquement il s'agit d'hypothyroïdies, de goitres familiaux. L'iodémie est abaissée, la fixation thyroïdienne de ^{131}I est élevée ou normale, l'épreuve au thiocyanate est positive affirmant le diagnostic. Le défaut de déshalogénase responsable est établi par l'étude directe du tissu thyroïdien incubé *in vitro* avec des iodotyrosines marquées et par l'examen biochimique du parenchyme glandulaire, trouvé pauvre en iode stable mais plus riche en iodotyrosines qu'en iodothyronines.

3) Condensation des iodotyrosines toujours à l'intérieur de la thyroïdiennes : tétra-iodothyronine T4 ou thyroxine, et tri-iodothyronine T3 une anomalie de condensation des iodotyrosines en iodothyronines est le premier type identifié, dès 1943 par HAMILTON ; en 1962 JOSEPH et CANLORBE n'en avaient répertorié que 16 cas certains identifiés par l'examen biochimique d'une biopsie thyroïdienne, alors qu'en fait c'est sans doute la forme la plus fréquente des anomalies **congénitales ou acquises** de l'hormonogénèse thyroïdienne. Ce trouble peut-être soupçonné devant la dissociation suivante : iode protidique élevé (PBI) iode hormonal (BEI) bas, la fixation d'iode radio-actif est élevée, l'épreuve au thiocyanate est négative. Le diagnostic est affirmé par l'analyse chromatographique du plasma qui montre la présence en quantité importante de mono iodotyrosine diiodotyrosine voire d'autres protéines iodées anormales contrastant avec des traces de T3. T4.

Tout se passe comme si l'hormonogénèse s'arrêtait avant le stade où deux molécules d'iodotyrosine se condensent en une molécule de diiodothyrosine. Il pourrait s'agir d'une anomalie de structure des protéines thyroïdiennes, mais plutôt d'un dysfonctionnement thyroïdien, aussi bien cause que conséquence de l'anomalie. Les iodotyrosines libérées au cours de la protéolyse de la thyroglobuline ne sont que partiellement déshalogénées et déversées dans le sang.

4) Protéolyse de la thyroglobuline avec libération d'une part des hormones qui sont mises en circulation, d'autre part des iodothyrosines qui ne passent pas dans le plasma. A ce niveau, il peut exister un trouble consécutif à un défaut de protéolyse ou de synthèse de la thyroglobuline, se traduisant cliniquement par un goitre habituellement isolé, l'insuffisance thyroïdienne étant en règle modérée (DE GROOTE, STANBURY 1959). Biologiquement : fixation de l'iode 131 élevée, épreuve au thiocyanate négative PBI élevée contrastant avec un BEI bas et surtout on note la production d'un composé iodé anormal non «butanol» extractible qui diffère de la thyroglobuline normale et renferme une partie des hormones thyroïdiennes avec leurs précurseurs.

5) Déshalogénation des iodothyrosines, dont l'iode récupéré entre à nouveau dans le circuit de l'hormono-synthèse, la protéolyse de la thyroglobuline peut être altérée, d'où apparition dans le sang des précurseurs hormonaux mono iodothyrosines et diiodothyrosines (MIT DIT).

Ces diverses altérations de la synthèse hormonale peuvent provenir d'une lésion génétique congénitale de la glande mais elles peuvent aussi être acquises lors de lésions importantes, au cours d'une thyroïdite, d'un cancer.

Il faut mentionner la possibilité de la coexistence d'un tableau de thyroéopathie et de composés iodés plasmatiques de répartition pratiquement normale : il s'agit alors de troubles du transport hormonal consécutifs à une altération de la protéine spécifique TBP.

La possibilité d'hyperthyroïse cliniquement manifeste avec cependant taux normal, voire abaissé, de l'iode protéique circulant, ce qui s'expliquerait par une diminution de la capacité de fixation de la thyroxine à la TBP avec élévation indirecte de la fraction de thyroxine libre déterminée par le test de HAMOLSKY. On admet en effet que c'est la thyroxine libre qui correspond à l'hormone active, la thyroxine liée à son support protéique étant simplement une thyroxine biologiquement inactive.

La possibilité chez des malades paraissant cliniquement euthyroïdiens ou discrètement hypothyroïdiens, de constater des valeurs d'iode protéique élevées : la capacité de liaison de la thyroxine à la TBP est augmentée, le taux d'hormone libre en bas, la fraction de thyroxine liée, augmentée.

Qu'en est-il à la lumière des récentes acquisitions apportées par les méthodes radio-immunologiques nouvelles de la triiodothyronine lors de ces étapes successives de l'hormonosynthèse thyroïdienne ?

La globuline qui fixe la thyroxine, TBG lie 65% de la T3 mais cette liaison est de trois à dix fois plus faible que pour la T4.

On sait maintenant que l'albumine ne lie la triiodothyronine que très faiblement et surtout de façon non spécifique. Les conceptions classiques ont établi que la T3 ne se fixe pas sur la thyroxine-binding préalbumine mais, les travaux de DAVIS, HENDWERGER et GREGERMAN (1972) (9) qui se sont fondés sur la méthode de chromatographie sur gel de polyacrylamide ont constaté que 8 % de la T3 étaient liés sur la TBPA ; en cas de déficit en TBG, le taux s'élève à 30 %. On comprend ainsi que du fait de cette liaison de la triiodothyronine sur la protéine vectrice, il y a augmentation de sa concentration plasmatique parallèlement à celle de la TBG et de la thyroxine au cours des imprégnations oestrogénique, de la grossesse.

La dialyse permet de déterminer le pourcentage d'hormone libre, mais ce dosage est d'autant plus délicat que l'iodure qui contamine l'hormone traceuse traverse le sac de dialyse. On peut dire en gros que 0,3 % de la T3 est libre, soit 0,36 ng / 100 ml. En valeur relative, il y a donc dix fois plus de T3 que de T4 sous forme libre, le taux de T4 étant alors 0,03 % (SCHAISON 26).

Bien que difficilement étudiable, la cinétique de la triiodothyronine a été étudiée en détail. Certes, pendant la phase périphérique de son métabolisme, il se forme des iodoprotéines. Lorsqu'on injecte la triiodothyronine marquée par 125 I, on retrouve la T3 marquée, l'iode marqué 125 et une fraction d'iode non extractible par le butanol marqué par 125 I, qui est de l'iodalbumine (N BEI 125). On comprend la technique utilisée par FICHER, et qui est une chromatographie sur colonne anionique pour séparer la T3 de ses iodoprotéines. Mais il faut surtout savoir que la distribution de T3 se fait dans plusieurs compartiments. Avec la technique de perfusion continue de CAVALIERI, STEINBERG et SEARLE (1971, 8) ou avec celle de calculateurs électroniques, il est possible, étant donné la distribution de T3 dans trois compartiments au moins, de calculer avec exactitude les différents paramètres de la cinétique de l'hormone.

Déjà la méthode de l'injection unique utilisée par ODDIE, FISHER,

DUSSAULT et THOMPSON en 1971 (21), permet une bonne approximation si l'on utilise l'exponentielle plus lente et si avec NICOLOFF on élimine les iodoprotéines de dégradation.

Alors que la demi-vie de T4 est de sept jours, celle de T3 est de 24 heures. Pour cette dernière, le volume de distribution est de 38 litres, alors que celui de T4 n'est que de 11 litres puisque la TBG lie plus la thyroxine que la triiodothyronine. «Le pool extra-thyroïdien de T3 pour une concentration plasmatique moyenne de 1,2 γ /litre est donc de 46 γ , soit exprimé en iode de T3, de 27 γ , pool très inférieur que celui de la T4 : environ 520 γ .» (SCHAISON) (26). La demi-vie de T4 est plus longue, le taux de renouvellement de celle-ci est donc plus court. La clearance métabolique de la triiodotyronine est de 26 litres par jour, et son taux de production, de 31 γ /jour, soit exprimé en iode de T3, 18 γ /jour. Comparativement, le taux de production de la thyroxine est de 55 γ /jour.

Un caractère essentiel de la triiodothyronine est d'être une hormone à distribution tissulaire : le foie intervient dans son métabolisme, mais dans des proportions bien moindres que dans le métabolisme de T4 (CAVALIERI, STEINBERG et SEARLE 1970 (7) comme le prouve l'expérience suivante :

— On injecte une dose unique de T3 marquée, et 20-30 minutes plus tard, la T3 est retrouvée dans le compartiment hépatique. L'espace hépatique de la triiodothyronine représente un cinquième de la quantité totale distribuée, soit 2,07 litres.

Le volume de distribution plasmatique est lui aussi 5 % du volume de distribution total : 2,5 litres. Ainsi plasma et foie totalisent 10 % du volume de distribution, alors que pour la T4 ce total atteint 40 % de l'espace total. Par contre, le volume de distribution tissulaire de la T3 est de 90 % du volume total. T3 se distribue bien essentiellement, et plus que T4 dans les tissus. Le pourcentage de T3 libre étant plus élevé que celui de T4 la clearance du foie est très élevée : 230 ml/minute environ.

En ce qui concerne le métabolisme de la triiodothyronine il est pour l'essentiel constitué par la conversion intra et extrathyroïdienne de T4 en T3 de thyroxine en triiodothyronine. Nous avons situé cette étape au troisième niveau de l'hormonosynthèse thyroïdienne avec la condensation des iodothyrosines à l'intérieur de la thyroglobuline et constitution des hormones thyroïdiennes proprement dites : tétra-iodothyronine ou thyroxine ou T4 et tri-iodothyronine ou T3.

A l'intérieur de la glande, la T4 libérée de la thyroglobuline peut être transformée en triiodothyronine, ce qui a été constaté expérimentalement chez le rat (HAIBACH 1971) par des perfusions de T4 marquées dans l'artère thyroïdienne, une fraction de la radio-activité étant retrouvée sous forme de T3 dans la veine thyroïdienne. Cette transformation intrathyroïdienne de T4 en T3 est également démontrée par la comparaison des contenus de la glande en T3-T4 et le taux de production de ces deux hormones : leur rapport dans la thyroglobuline est de 12. Le rapport de leurs taux de production est de 3. Cette désiodation ne paraît pas dépendre d'une déshalogénéation ; elle est plus rapide pour T4 que pour T3 ce qui fait prévoir que dans certains cas on trouvera une **sécrétion préférentielle de T3**.

Mais qu'en est-il de la transformation extra-thyroïdienne de T4 en T3 ?

Le problème est demeuré longtemps obscur et la physiologie de la triiodothyronine n'a vraiment été élucidée que ces dix dernières années. On avait bien remarqué dès 1961 chez le sujet sans thyroïde, que l'administration de T4 était suivie d'une élévation supérieure à la normale de la triiodothyronine circulante. In vitro, la conversion de T4 en T3 a été démontrée par les cultures de fibroblastes (REFETOFF) mais la preuve irréfutable devait être apportée par BRAVERMAN et collaborateurs (4) : chez des sujets athyréodiens, recevant par voie buccale pendant 10 jours de la T4 «froide» et de la T4 marquée par 125 I, on retrouve de la T3 froide et de la T3 marquée. Il en est de même lorsque la thyroxine est administrée par voie veineuse : il ne s'agit donc pas ici de transformation au niveau hépatique. Enfin, pour exclure tout échange possible d'iode, la thyroxine a été marquée dans le squelette même de la thyronine : après administration de T4 marquée au 14 C, on retrouve de la triiodothyronine marquée au 14 C.

Cette conversion est donc d'intérêt qualitatif primordial mais elle reste difficile à apprécier : pureté du traceur, taux plasmatiques de T3 (qui semblent avoir varié ces dernières années) entrent en compte. On admet aujourd'hui que 40 % de la triiodothyronine circulante proviennent de la thyroxine. Le problème capital est alors l'importance métabolique relative des deux hormones dans la physiologie thyroïdienne. Le taux de production pour T4 est de 55 γ celui de T3 est de 18 γ : il existe donc trois fois plus de thyroxine que de triiodothyronine dans la production journalière de ces hormones. Mais T3 est trois fois plus active que T4, aussi peut-on dire que leur rapport métabolique = 1.

On peut dire avec SCHAISON que «la moitié des effets de la thyroïde chez l'homme normal peut être attribuée à la triiodothyronine». (26)

V

DOSAGE DE LA TRIIODOTHYRONINE

Depuis quelque temps, les Services de Médecine Nucléaire à la suite des travaux de STERLING, BELLABARBA, NEWMAN et BRENNER pratiquent le dosage de la triiodothyronine sérique par une méthode radio-immunologique. J.P. NOUEL avec ses collaborateurs BRUNELLE, CHOMANT, SEGOND et BOHUON ont donc commencé à publier leurs résultats (20). Ils rappellent que la «deuxième hormone thyroïdienne» possède une action biologique quatre fois plus élevée que celle de la thyroxine, un renouvellement plus rapide, un volume de distribution plus important : nous rappelons ces propriétés, vues plus haut, parce qu'elles rendent compte de l'importance de la T3 malgré une concentration sérique 50 fois inférieure à celle de T4. Eventualité récemment formulée, encore que non absolument démontrée, la désiodation périphérique de la thyroxine en triiodothyronine fait penser que le composé tétraiodé pourrait jouer le rôle d'une «pro-hormone», d'une réserve périphérique.

Mettant au point une technique radio-immunologique NOUEL et collaborateurs ont dosé systématiquement la T3 sérique chez 207 sujets, et comparé les résultats ainsi obtenus aux réponses d'un autre test in vitro de la fonction thyroïdienne : l'indice de thyroxine libre.

Le dosage de la thyroxine sérique, la détermination de l'indice de thyroxine-binding globuline TBG par le test de HAMOLSKY ont été réalisés à l'aide de la trousse Res-o-mat (MALINCKROTT) NOUEL et son équipe ont préféré au dosage de la thyroxine, l'indice de thyroxine libre FT4, la plupart des auteurs affirmant que ce paramètre possède en pathologie thyroïdienne un meilleur pouvoir discriminant les valeurs normales des sujets étudiés, indépendantes de l'âge sont de $8 \text{ microgr/100 ml} \pm 2,25 \text{ (S)}$. La méthode radio-immunologique consiste à mettre en incubation 100 microlitres de sérum ou de solutions étalons (renfermant entre 50 et 600 pg) avec 50 pg d' $^{125} \text{I}$. Triiodothyronine et 100 microlitres d'une dilution convenable d'anticorps. Le volume final est porté à 1 ml avec du tampon vétonal, O.I.M. pH = 8,6. Après trois

jours à + 40°C. la séparation de l'hormone marquée liée à l'anticorps est réalisée soit par la méthode du charbon-dextran, soit en assurant la précipitation de l'immun-complexe par une dilution convenable de sérum anti-globulines de lapin.

Les anticorps liant la triiodothyronine sont préparés en immunisant des lapins avec la triiodothyronine couplée à de l'albumine par la méthode de GHARIB, on ne constate pas de réaction croisée avec la I-thyroxine ($< 0,1\%$) ni avec les autres dérivés des iodotyrosines et iodothyronines, qui sont absents du sérum. Ces antisérums à des dilutions variant selon les animaux entre 1/2000 et 1/10000 lient à l'équilibre environ 25 pg d'I₂₅ triiodothyronine.

La molécule de T₃ étant trop petite, elle n'est pas antigénique... Il faut donc la lier à une grosse molécule protéique qui joue le rôle d'haptène (Albumine bovine ou protéine synthétique comme la polysine).

— Nécessité au préalable de se débarrasser de la protéine vectrice TBG par la diphenyl hydantoïne ou la tétrachlorotyronine).

— Avantages : Anticorps spécifique de la T₃

Dosage direct possible sans obligation préalable de séparer T₃ / T₄.

Les différentes protéines sériques vectrices des hormones thyroïdiennes n'ont pas d'influence sur le dosage. Les quantités minimales détectables varient entre 10 et 30 pg et peuvent être abaissées sensiblement. La reproductibilité au cours d'une même expérience est de 6 % (S). La récupération de l'hormone ajoutée en surcharge est de $98,6 \pm 6\%$ (-S) (NOUEL et collaborateurs).

Cette méthode des auteurs Rouennais a été appliquée à 104 sujets en vue de déterminer les valeurs normales. Ils ont constaté une corrélation entre l'abaissement du taux de la triiodothyronine sérique avec l'élévation en âge. (BRUNELLE, BOUHON 1972 (5) : $r = 0,612$ — $P < 0/001$). Des valeurs moyennes normales ont été établies pour trois groupes d'âges :

Age	Nombre de sujets	T ₃ (ng/100 ml)
20 — 50 ans	59	132 ± 25 (S) écart de type
50 — 70 ans	25	97 ± 35 (S) IS
plus de 70 ans	20	79 ± 29 (S)

Avec l'hormonosynthèse thyroïdienne, le métabolisme et le dosage de la triiodothyronine, nous disposons maintenant de tous les éléments d'une application clinique de ces données. Dans les pages qui suivent, et qui termineront notre travail, nous allons étudier le comportement de la triiodothyronine en pathologie thyroïdienne, et plus particulièrement dans ses aspects d'hyperthyroïdie, voire de thyrotoxicose, puisque c'est là une notion nouvelle que nous avons été par nous-mêmes appelés à discuter chez notre malade.

VI

ROLE ET SIGNIFICATION DE LA T3 EN PATHOLOGIE THYROIDIENNE

— LES TOXICOSES PAR HYPER-TRIIODOTHYRONINEMIE —

L'administration pendant trois jours d'hormone thyroïdienne TSH semble favoriser la transformation intra-thyroidienne de T4 en T3. Le taux plasmatique s'élevant plus rapidement pour la triiodothyronine que pour la thyroxine. Après administration de TRH, hormone de libération de la thyroïdienne, la sécrétion de thyroxine ne paraît pas sensiblement modifiée alors que celle de T3 s'élève parallèlement à celle de l'hormone thyroïdienne. Il ne serait sans doute pas inutile avant de procéder au dosage radio-immunologique de T3 d'administrer l'hormone de libération de la thyroïdienne, ce qui faciliterait l'exploration globale de l'axe thyroïdien. Ces notions montrent à quel point la sécrétion hormonale globale de la thyroïde, et en particulier la sécrétion de T3, sont soumises à des influences endogènes qui, dès qu'elles atteignent le pathologique, risquent d'avoir des incidences cliniques importantes sur la fonction thyroïdienne et ses conséquences.

Voyons dans quelles circonstances pathologiques le taux plasmatique de triiodothyronine risque de s'élever au-dessus de la normale.

Dans les carences en iode, il est habituel de constater une hyperproduction de T3 : ce qui a été établi aussi bien expérimentalement qu'en clinique humaine.

Chez le rat en carence iodée la concentration de triiodothyronine dans l'effluent thyroïdien est, en valeur relative, plus élevée que celle de la thyroxine. Chez les sujets normaux qui reçoivent moins de 50 γ d'iodure par jour, HOLLANDER a constaté que le rapport T3/T4 s'élevait. Dans le goitre endémique, avec iodémie hormonale basse, l'euthyroïdie se maintient grâce à la triiodothyronine.

NOUEL et collaborateurs (20) ont constaté chez les sujets **euthyroïdiens**, que la triiodothyronine était retrouvée dans les limites normales établies pour l'âge correspondant, cela dans 94 pour 100 des cas. Par contre pour la thyroxine ces limites normales ne sont respectées que dans 90 pour 100 des cas. L'étude de corrélation des taux sériques de ces deux hormones fait apparaître l'absence de régression, ($r = 0,133$ N.S.) thyroxine et T3 semblent donc indépendantes, encore que chacune contribue pour sa part à l'homéostasie de la thyroïde. NOUEL note encore que chez les individus euthyroïdiens présentant des valeurs de T3 ou de T4 situées en dehors des limites normales, un seul de ces deux examens donne des résultats perturbés.

Hypothyroïdies : NOUEL (20) chez dix sujets hypothyroïdiens, ne constate que dans sept cas un taux abaissé de triiodothyronine : ($m = 50 \text{ ng}/100 \text{ ml} \pm 25 \text{ (S)}$) avec comme chiffres extrêmes 25 - 90, chez les trois autres malades les taux de T3 se sont situés entre 75 et 90 ng/100 ml, ce qui mis en parallèle avec leurs âges, doit être considéré comme des valeurs dans les limites de la normale.

Dans l'hypothyroïdie les valeurs de T4 ne sont pas plus significatives, puisque sur 10 cas, six ont présenté un taux inférieur à 3 microgr/100 ml et quatre des valeurs normales.

Dans une étude d'ensemble, SCHAISON (26) admet que l'insuffisance thyroïdienne s'accompagne d'une diminution de la sécrétion de T3. La concentration plasmatique moyenne est d'environ 59 ng avec 0,16 pour 100 d'hormone libre, le taux de renouvellement étant de 0,50 — la demi-vie de 1,38 jour, la clearance métabolique de 18,5 litres par jour, le taux de production de 7,6 γ jour. Il est possible de corriger l'insuffisance thyroïdienne par administration de T4, ou de T3 à condition de fixer une posologie forte, supraphysiologique, si l'on veut obtenir un retour à la normale de l'hormone thyrotrope. Il est très souhaitable d'administrer conjointement les deux hormones, T3 et T4 puisque ce sera là un moyen de se rapprocher de l'état physiologique de la glande, laquelle produit, simultanément la thyrotoxine et la triiodothyronine.

Hyperthyroïdies : C'est là l'aspect essentiel des hypertriiodothyronémies. NOUEL (20) et ses collaborateurs ont dosé par la méthode radio-immunologique les valeurs en triiodothyronine chez les sujets hyperthyroïdiens et, constaté chez tous, quelque soit leur âge des valeurs de

T3 supérieures à 187 ng/100 ml ($m = 385 \pm 150$ (S)) avec des extrêmes allant de 190 à 1000 ng/100 ml, tandis que pour T4 la valeur moyenne est de $20,8 \pm 8,9$ (S) microgr / 100 mL*. La statistique de NOUEL montre cependant que 86 pour 100 seulement (et non tous) des hyperthyroïdiens ont présenté un taux de T4 supérieur à la normale. Chez cinq malades ayant des taux de T4 normaux la triiodothyronine a été trouvée très augmentée : 190, 200, 300, 435, 450 ng/100 ml. C'est alors que l'on peut envisager, nous allons y revenir, l'existence d'une entité bioclinique décrite par HOLLANDER (14) en 1972 sous le terme de thyrotoxicose par excès de T3.

Il est intéressant de constater lors de l'étude de la corrélation entre les deux valeurs de T3 et de T4 chez les hyperthyroïdiens, l'existence d'une forte régression.

$$r = 0,417 - P < 0,001$$

On peut donc dire que chez les hyperthyroïdiens le taux sérique de T3 est constamment élevé, et que sa détermination peut permettre une meilleure discrimination que le taux de T4 entre sujets euthyroïdiens et sujets hyperthyroïdiens, puisque chez les individus normaux, 2 pour 100 seulement présentent un taux élevé de T3. Ce taux de la triiodothyronine peut d'ailleurs précéder de plusieurs mois l'éclosion d'une hyperthyroïdie nette, en témoignant d'une anormale élévation prémonitoire, la T3 peut donc être considérée comme un signal d'alarme lorsqu'elle s'élève au-dessus des valeurs normales.

On peut se demander comment se comporte cette hypertriiodothyronémie hyperthyroïdienne lorsque le sujet est traité par l'iode radioactif, en particulier la question se pose de savoir si la T3 anormalement élevée avant le traitement va ou non s'abaisser après lui. Lorsque l'hyperthyroïdie persiste par le traitement par iode radioactif, on trouve une bonne corrélation entre le taux de T3 et le taux de T4

$$r = 0,550 - P < 0,05$$

alors que cette corrélation disparaît si le traitement a été efficace et que l'hyperthyroïdie initiale est devenue ainsi euthyroïdie. La corrélation en effet est alors :

$$r = 0,270 \text{ N.S.}$$

* Les extrêmes se situant de 4,2 à 36 microgr/100 ml.

Ces résultats permettent de formuler l'hypothèse selon laquelle la guérison de l'hyperthyroïdie n'est pas uniquement liée à la baisse des taux de T3 et de T4 dans le sérum. Il faut en outre que l'organisme ait récupéré sa fonction homéostatique pour que cette guérison devienne effective (NOUEL et collaborateurs).

Ont été comparées les deux méthodes de détermination de T3 et de T4 pour la surveillance des sujets hyperthyroïdiens en traitement, sans qu'on puisse donner la préférence à l'un ou l'autre de ces paramètres. Parfois, les malades ont un taux inférieur à la normale pour T3 et un taux de T4 normal. Parfois aussi c'est la T4 qui est trouvée abaissée en face d'un taux de T3 normal, ce que STERLING a signalé en 1971. Il semble intéressant de procéder simultanément aux deux dosages qui sont susceptibles de fournir d'utiles indications. C'est ainsi que chez un hyperthyroïdien traité et redevenu euthyroïdien les dosages donnent encore des chiffres élevés ; que dans les hyperthyroïdies traitées et guéries, le taux de T3 demeure supérieur à la moyenne considérée comme normale 152 ng, ce qui est un chiffre un peu plus élevé que celui du groupe témoin. NOUEL dit enfin avoir trouvé une élévation isolée de la triiodothyronine sérique chez deux malades porteurs de nodules autonome hyperfixant, sans signe clinique de thyrotoxicose.

Thyrotoxicoses : c'est ici que les dosages sériques de triiodothyronine prennent le maximum de signification, qu'il s'agisse de la phase prémonitoire, de l'état toxique avéré ou de son déclin à la suite du traitement.

Nous avons indiqué précédemment que dès 1957 MACLAGAN (16) avait apporté la preuve qu'un thyrotoxicose pouvait être attribuée à une élévation du taux sérique de T3 alors que le taux de thyroxine demeurait normal. HOLLANDER en 1968 utilisant une méthode de chromatographie gazeuse pour titrer les hormones thyroïdiennes circulantes, put affirmer l'existence de thyrotoxicoses par hyper-triiodothyronémie, en présence d'un taux sérique normal de thyroxine. Une simplification de la méthode de dosage de T3 dans le sérum humain permit alors à STERLING et collaborateurs d'étudier un certain nombre d'échantillons de sang prélevés chez des sujets suspectés de «thyrotoxicose par T3» STERLING en 1969 (28) publiait sept cas de thyrotoxicose attribuée à une augmentation de T3 avec T4 normale. En 1970 (29) ce même auteur faisait état des résultats obtenus chez 26 malades avec diagnostic de thyrotoxicose par T3 avec T4 normal. Il s'agissait de six cas de goitre

- toxique récidivant dont deux traités par chirurgie et quatre par ^{131}I ;
- de 12 cas de goitre nodulaire toxique
 - de 7 cas de goitre toxique diffus
 - et d'un 26e cas sans diagnostic clinique précis.

Avec la technique simplifiée utilisée, le taux sérique moyen de triiodothyronine est considéré comme normal lorsqu'il se situe entre 170 et 270 ng/100 ml soit 220 ng / 100 ml ou 0,2 microgr / 100 ml exprimé en T3 plutôt qu'en iode T3. Lorsqu'on considère cette série de sujets atteints de thyrotoxicose avec élévation du taux sérique de T3 mais taux T4 normal, il apparaît qu'aucun dénominateur commun certain n'est présent en dehors des preuves cliniques et biologiques d'hyper-métabolisme. On trouve en effet deux cas de goitre nodulaire toxique, dont l'un en scintigraphie prouve que le nodule hypersécrétant n'avait pas totalement supprimé le reste de la glande, tandis que dans le second cas, la scintigraphie montrait que seul le nodule hyperfixant était actif.

Dans un cas de goitre toxique récidivant après traitement par ^{131}I , l'exacerbation clinique toxique pouvait avoir été due à l'arrêt du traitement. Chez tous ces malades le test de suppression T3, pratiqué dans neuf cas, avait chaque fois été anormal.

Quant aux taux de concentration sérique de la T3, normalement de 170 à 270 ng / 100 ml, ils ont été les suivants, en face de taux de T4 normaux :

Goitres toxiques récidivants :

T3 ng / 100 ml	Iode T4 microg/100 ml
561	5,8
500	6,1
1016	5,3
642	5,0
557	7,0
433	6,3
Goitres toxiques nodulaires :	
1563	5,8
643	4,7
593	5,6

713	2,4
535	2,8
564	6,2
491	4,6
715	7,2
622	5,2
439	6,8
379	2,9
526	7,7
Goitres toxiques diffus :	
442	4,6
535	5,0
622	5,2
1332	5,6
622	4,5
417	5,5
928	4,2
768	4,9

Ainsi tous les sérums s'avèrent normaux en taux de thyroxine et sans anomalies particulières de la globuline alpha fixant la thyroxine TBG autres que celles couramment observées en cas de thyrotoxicose : à savoir une légère réduction de cette globuline (INADA, STERLING 1967, BRAVERMAN 1968). Dans la série d'hypertriiodothyroninémie chez des sujets en état de thyrotoxicose, les déterminations de la capacité maximale de liaison de TBG n'ont pu être faites que dans quelques cas, mais jamais elles n'ont fait état de baisse extrême de TBG ce que l'on peut expliquer par le fait que les valeurs de fixation de T3 par la résine étaient généralement en parallélisme étroit avec les valeurs de thyroxine et le PBI mesuré. Pour que la thyrotoxicose puisse être attribuée à des taux élevés de thyroxine libre en présence de thyroxine totale normale, il aurait fallu que la fixation de T3 par les résines soit très élevée : ce qui n'a pas été le cas. Dans les sérums où les taux de thyroxine libre ont été déterminés, ils ont été trouvés dans les limites de la normale, ce qui a été également le cas pour les taux d'hormones totales.

L'état pathologique thyroïdien le plus fréquent dans ces thyrotoxicoses à taux T3 élevé et T4 normale est le goitre nodulaire toxique.

Toutefois, cette hypertriiodothyronémie s'observe également dans des goîtres diffus à la palpation et à la scintigraphie. STERLING sur 26 cas, a procédé 9 fois au test de suppression de T3 avec chaque fois absence de suppression de fixation radio-active. Sur cinq échantillons de sérum prélevés sur des sujets pour lesquels le clinicien avait porté le diagnostic de thyrotoxicose T3, le test de suppression de fixation par T3 a fait découvrir des valeurs inférieures à 50 % des taux initiaux après administration de triiodothyronine. Dans tous les cas, comme on pouvait s'y attendre les taux sériques de T3 ont été trouvés normaux ; il est improbable que la T3 exogène puisse exercer un effet net de suppression chez un sujet atteint de thyrotoxicose par hypertriiodothyroninémie.

En 1970, STERLING (29) écrivait qu'en attendant que les techniques de dosage de T3 puissent se généraliser, il restait intéressant d'utiliser le test de suppression par T3 et cela quelque soit le taux de fixation initial des 24 heures de l'iode radio-actif par la thyroïde. Si la réponse au test est anormale, c'est-à-dire que la suppression de la fixation radio-active ne se produit pas alors que le sujet reçoit de la T3 exogène, ou que la baisse est inférieure à 50 % de la fixation initiale, on est en droit de considérer l'éventualité d'une thyrotoxicose par T3 comme plausible, en particulier si le tableau clinique est hautement suggestif de ce diagnostic. Après avoir exclu des anomalies importantes concernant la thyroxine-binding-globuline, il serait souhaitable de recourir aux autres méthodes classiques, temps de relaxation réflexe, détermination de l'intervalle entre l'onde Q sur l'ECG et le bruit de l'artère brachiale décrit par KOROTKOFF.

Si toutes ces explorations continuent à donner des résultats en faveur d'une thyrotoxicose, la détermination de la triiodothyronine sérique devient fortement indiquée. Ces travaux de STERLING ont été repris en France ces derniers temps, les auteurs aboutissant aux conclusions suivantes :

Dans les formes habituelles des thyrotoxicoses, T3 et T4 s'élèvent souvent parallèlement, avec un taux plasmatique moyen de triiodothyronine de 430 ng, dont 0,78 % sous la forme libre avec une demi-vie raccourcie à 0,63 jour, un taux de renouvellement à 1,10 un volume de distribution à 54 litres, ces deux indices s'élevant proportionnellement plus pour T3 que pour T4, le taux de production s'élevant à 2000 γ par jour, ce qui multiplie par 7 le chiffre normal des euthyroïdiens. L'élévation de production de T4 ne se multiplie que par 3,5 — les modifications métaboliques propres à l'hyperthyroïdie agissent ainsi davantage sur la cinétique de T3 que sur celle de T4 : ce qui est

logique, étant donné la distribution essentiellement tissulaire de la triiodothyronine. Au cours des thyrotoxicoses, l'activité hormonale totale est représentée pour près de 75 pour 100 par la T3.

Un fait nous intéresse particulièrement car il apparaît devoir s'appliquer à notre malade : à la phase initiale des thyrotoxicoses, et même au cours des mois qui précèdent la crise aiguë, il est possible de voir apparaître une **sécrétion préférentielle de triiodothyronine**. C'est ainsi que HOLLANDER en 1971 parle d'hypertriiodothyroninémie comme manifestation prémonitoire d'une thyrotoxicose (13). Cet auteur a rapporté quatre observations de syndrome hypermétabolique **avec élévation isolée de la T3**, un à neuf mois avant la réalisation de la thyrotoxicose, dans le même temps le comportement de la thyroxine ne présentait rien de particulier. «Le problème se trouve donc posé d'une hyperproduction initiale de T3 au cours de toutes les hyperthyroïdies» (SCHAISON 26).

Il y a donc là une utilisation pratique très intéressante en pathologie thyroïdienne : la surveillance, le dosage de T3. Mais une autre application clinique n'est pas moindre lorsqu'il s'agit d'étudier biologiquement les thyrotoxicoses traitées et apparemment guéries, en particulier par une thérapeutique d'iode radio-actif, alors que le taux de thyroxine apparaît bas. L'atteinte de la glande provoque une baisse de production de thyroxine, une élévation parallèle d'hormone thyroïdienne, puis élévation de la triiodothyronine. On est ainsi arrivé à penser que l'hypothyroïdie assurée par la thérapeutique, l'hypothyroïdie iatrogène pourrait être beaucoup moins complète que ne le fait présager le dosage de l'iode hormonal. Une sécrétion préférentielle de triiodothyronine pourrait rendre compte de la persistance des modifications cinétiques des deux hormones thyroïdiennes que WOEBER, SOBEL, INGBAR, et STERLING (1970) disent constater de façon constante pendant la phase euthyroïdienne et plus encore dans la phase hypothyroïdienne médicalement provoquée (34).

Toutes les thyrotoxicoses ne relèvent pas d'une hypersécrétion plus ou moins exclusive, en tous cas dominante, de triiodothyronine. Il faut donc parmi elles détacher une forme nouvelle, ou plus exactement nouvellement identifiée, la **thyrotoxicose à T3** que l'on peut définir comme relevant d'une hypersécrétion exclusive de triiodothyronine, dont il existe des cas publiés depuis l'observation princeps de MACLAGAN en 1957 (16) avec ensuite le cas de STERLING, WAHNER et HOLLANDER : l'hypertriiodothyroninémie s'est retrouvée dans des maladies de basedow, dans des ophtalmopathies isolées, dans des goitres

nodulaires toxiques, dans des goitres de Hashimoto, dans des thyroïdites subaiguës.

SCHAISSON pense que dans la maladie de Basedow, 5 pour 100 des cas sont des thyréotoxicoses à T3 : dans les adénomes toxiques, cette proportion s'élève à 40 pour 100. On peut maintenant bien définir la thyrotoxicose à T3 sur le plan clinique comme sur le plan biologique.

Il s'agit d'une thyrotoxicose, ou d'une maladie de Basedow habituelle, dont le degré de gravité peut être dit moyen sur le plan biologique, l'hypersécrétion ne porte que sur l'une des deux hormones thyroïdiennes :

- La fixation de l'iode radio-actif par la thyroïde est soit élevée, soit normale.

- Le test de freinage est théoriquement toujours négatif, le taux de thyroxine totale, le taux de thyroxine libre, sont normaux.

- Le test à la T3 est normal. Cependant, le taux de triiodothyronine sérique est élevé puisqu'il atteint parfois jusque 2000 ng /100ml. La globuline fixant la thyroxine TBG est normale, parfois quelque peu abaissé : on peut ainsi exclure le diagnostic de thyrotoxicose associé à un déficit en protéine vectrice.

Nous pensons avoir ainsi montré tout l'intérêt physiologique et aussi physiopathologique qui s'attache à l'étude de la triiodothyronine ; mais à cet aspect théorique, non négligeable, s'ajoute l'utilisation pratique de ces données au fur et à mesure que les techniques radio-immunologiques se répandront plus généralement. Des déductions diagnostiques mais également thérapeutiques se dégagent de ces acquisitions, puisqu'en pathologie thyroïdienne l'idéal est de se rapprocher, par des administrations substitutives d'hormones, de l'état physiologique de la glande, avec production simultanée de la thyroxine et de la triiodothyronine, si intimement dépendantes l'une de l'autre au cours de l'hormonosynthèse normale par la thyroïde...

VII CONCLUSIONS

I. Une observation d'hyperthyroïdie avec dosages hormonaux usuels normaux, nous a fait envisager l'hypothèse d'une augmentation isolée de triiodothyroninémie. Il nous a paru intéressant, à partir de ce cas, de reprendre dans son ensemble le problème de la triiodothyronine, cette «deuxième hormone thyroïdienne».

II. Bien que ne représentant qu'une faible proportion (5 %) de l'iode organique total — la triiodothyronine n'en est pas moins d'une importance capitale en physiologie normale et pathologique de la thyroïde, étant donné sa très forte activité et les particularités de son métabolisme. La succession des cinq étapes de l'hormonosynthèse permet de mieux saisir ses responsabilités et de mieux comprendre la genèse de certaines dysthyréoses.

III. Le dosage de T3 ne peut faire appel, comme pour la thyroxine, à la détermination de l'iode contenu dans la molécule. Il a donc fallu recourir aux dosages par compétition, à la chromatographie gazeuse, mais surtout depuis peu aux méthodes radio-immunologiques qui ont permis d'établir les limites des taux normaux de la triiodothyroninémie à ce jour, comparativement aux taux de la thyroxine, de constater l'indépendance de ces chiffres, et surtout d'isoler la notion d'une élévation isolée de T3 dans certains états pathologiques thyroïdiens.

Nous avons donc rappelé les taux moyens trouvés chez les euthyroïdiens, chez qui on note une baisse de la T3 sérique avec l'âge, chez les hypothyroïdiens, mais surtout chez les hyperthyroïdiens, puisqu'ausi bien notre malade appartient à ce groupe.

IV. Un fait particulièrement intéressant concerne le comportement de T3 dans les thyrotoxicoses, quelle que soit la forme anatomo-

clinique de la lésion thyroïdienne responsable d'une hyperactivité de la glande. Non seulement la triiodothyronine sérique se trouve souvent isolément augmentée, mais encore cette augmentation peut être considérée comme une manifestation prémonitoire de la phase thyrotoxique, des chiffres anormalement élevés ont en effet été constatés dans les mois qui précèdent une poussée aiguë thyrotoxique.

V. Le dosage de la triiodothyroninémie paraît donc devoir s'ajouter dans certains cas aux diverses méthodes d'exploration thyroïdienne dont nous disposons actuellement en routine. Les études des résultats des dosages de T3 ont un intérêt diagnostique, pronostique, mais aussi thérapeutique, qu'il n'est pas utile de souligner. On ne peut donc que souhaiter que se généralise cette nouvelle méthode radio-immunologique, susceptible de rendre les plus grands services en pathologie thyroïdienne.

TABLE DES MATIERES

	pages
I. Introduction	1
II. Historique	3
III. Observation	4
IV. Place de la triiodothyronine T3 dans l'hormonogénèse thyroïdienne	12
V. Dosage de la triiodothyronine	19
VI. Rôle et signification de la T3 en pathologie thyroïdienne : les toxicoses par hypertriiodothyroninémie	22
VII. Conclusions	31
Bibliographie	34

BIBLIOGRAPHIE

1. ARONS W.L., HYDOVITZ J.D.

The serum pattern of thyroid hormones in euthyroidism and hyperthyroidism.

Journ. Clin. Endocrinal. 1959, 19, p. 548-556.

2. BENUA R.S., DOBYNS B.M., NIMMER A.

Triiodothyronine in the serum of patients treated with radioactive iodine.

Journ. Clin. Endocrinal. 1955, 15, p. 1367-1378.

3. BRAVERMAN L.E., FOSTER A.C., INGBAR S.H.

Thyroid hormone transport in the serum of patients with thyrotoxic Graves' disease before and after treatment.

Journ. Clin. Investig. 1968, 47, p. 1349-1357.

4. BRAVERMAN L.E., INGBAR S.H., STERLING K.

Conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) in athyreotic human subjects.

Jour. Clin. Investig 1970, 49, p. 855.

5. BRUNELLE Ph., BOHUON C.

Baisse de la triiodothyronine sérique.

Clin. Chim. Acta 1972, 44, p. 201.

6. BRUNELLE Ph., LAINE C., NOUEL J.P., BOHUON C.
Le dosage radio-immunologique de la triiodothyronine sérique
et ses applications cliniques.
Ann. Biol. Clin. 1973.
7. CAVALIERI R.R., STEINBERG M., SEARLE G.L.
The distribution kinetics of triiodothyronine studies of euthyroid subjects with decreased plasma thyroxine-binding globuline and patients with Grave disease.
Journ. Clin. Investig 1970, **49**, p. 1041.
8. CAVALIERI R.R., STEINBERG M., SEARLE G.L.
Metabolic clearance rate of L-triiodothyronine in man. A comparison of results by simple injection and constant infusion methods.
Journ. Clin. Endocrinal 1971, **33**, p. 624.
9. DAVIS P.J., HENDWERGER B.S., GREGERMAN R.I.
Thyroid hormone binding by human serum proalbumine.
Electrophoretic studies of triiodothyronine TBPA inter action.
Journ. Clin. Investig 1972, **51**, p. 515.
10. DINGLELINE W.S., PITT-RIVERS R., STANBURY J.B.
Nature and transport of the iodinated substances of the blood of normal subjects and of patients with thyroid disease.
Jour. Clin. Endocrinol 1955, **15**, p. 724-731.
11. GHARIB H., RYAN R.S., MAYBERRY W.E., HOCKERT T.
Radioimmuno-assay for triiodothyronine (T3). Affinity and specificity of the antibody for T3.
Journ. Clin. Endocrinol 1971, **33**, p. 509.

12. GROSS J., PITT-RIVERS R.

The identification of 3-5-3. triiodothyronine in human plasma.
Lancet 1952, I, p' 439.

13. HOLLANDER C.S., MITSUMA T., BLUM M., KASTIN A.S.,
ANDERSON D.G.

Hypertriiodothyroninemia as a premonitory manifestation of
thyrotoxicosis.
Lancet 1971, II, p. 731-733.

14. HOLLANDER C.S., MITSUMA N., NIHEI N., SHENKAMAN L.,
BURDAY S.Z., BLUM M.

Clinical and laboratory observations in cases of triiodothyro-
nine toxicosis confirmed by radio-immunoassay.
Lancet 1972, I, p. 609-611.

15. LIEBLICH J., UTIGER R.D.

Triiodothyronine radio-immunoassay
Journ. Clin. Investif 1972, 51, p. 157.

16. MACLAGAN N.F., BOWDEN C.H., WILKINSON J.H.

The metabolism of thyroid hormones : detection of thyroxine
and triiodothyronine in human plasma.
Biochem. Journ. 1957, 67, p. 5-11.

17. MAHAUX J., LEVIN S., NAGEL M.

Action de la I-triiodothyronine sur l'iodémie protéique (PBI-
I127) de patients atteints d'hyperthyroïdie avec hyperplasie
thyroïdienne diffuse.
Ann. Endocrinol. 3 novembre 1966.

18. MIROUZE J., JAFFIOL C., PASTORELLO R., BALDET L.

Nouvelle technique d'étude de la dégradation in vivo des hor-
mones thyroïdiennes (T4 - 125 - T3 - 131). Etude expérimen-

tale. Résultats recueillis dans diverses dysthyréoses.
Soc. Sc. Méd. Biol. Montpellier 12 mai 1967.

19. NICOLOFF J.T., LOW J.C., DUSSAULT J.H., FISHER D.A.

Simultaneous measurement of thyroxine and tri-iodothyronine peripheral turn over kinetics in man.

Journ. Clin. Investig 1972, **51**, p. 473.

20. NOUEL J.P., BRUNELLE PH., CHOMANT J., SEGOND G., BOHUON C.

La triiodothyronine sérique en pathologie thyroïdienne. Intérêt de son dosage. Résultats préliminaires chez 207 sujets.

Nouv. Presse Méd. 27 janvier 1973, **2**, p. 219-222.

21. ODDIE T.H., FISHER D.A., DUSSAULT J.H.

Triiodothyronine turn over in euthyroid subjects.

Journ. Clin. Endocrinal 1971, **33**, p. 653.

22. PITTMAN C.S., CHAMBERS J.B., READ V.H.

The extrathyroidal conversion rate of thyroxine to triiodothyronine in normal man.

Journ. Clin. Investig 1971, **50**, p. 1187.

23. ROCHE J., LISSITZKY S., MICHEL R.

Sur la présence de triiodothyronine dans la thyroglobuline.

C.R. Acad. Sciences 1952, **234**, p. 1228.

24. RUPP J.J., CHAVARRIA C., PASCHKIS K.E.

The occurrence of triiodothyronine as the only circulating thyroid hormone.

Ann. Int. Med. 1959, **51**, p. 359-362.

25. RUPP J.J., PASCHKIS K.E.

The changing pattern of circulating iodinated aminoacids in a case of thyrotoxicosis.

Am. Journ. Med. 1961, 30, p. 472-474.

26. SCHAISON G.

La triiodothyronine.

Nouv. Presse Méd. 25 Nov. 1972, I, p. 2839-2841.

27. SHIMOAOKA K.

Toxic adenoma of the thyroid with triiodothyronine as the principal circulating thyroid hormone.

Acta. Endocrinol 1963, 43, p. 285-292.

28. STERLING K., BELLABARBA D., NEWMAN E.S., BRENNER M.A.A.

Determination of triiodothyronine concentration in human serum.

Journ. Clin. Investig 1969, 48, p. 1150 - 1158.

29. STERLING K., REFETOFF S., SELENKOW H.A.

T3 Thyrotoxicosis - thyrotoxicosis due to elevated serum triiodothyronine levels.

Journ. Am. Med Assoc. 27 Juillet 1970, 213, p. 571-575.

30. STERLING K., BRENNER M.A., NEWMAN E.S.

Conversion of thyroxine to triiodothyronine in normal human subjects.

Sciences 1970, 169, p. 1099.

31. STERLING K., BRENNER M.A.A., NEWMAN E.S., ODELL W.D., BELLABARBA D.

The significance of triiodothyronine T3 in maintenance of euthyroid status after treatment of hyperthyroidism.

Journ. Clin. Endocrinol 1971, 33, p. 729.

32. TATA J.R.

Tissue and cellular distribution of thyroid hormones in C.
POLONOVSKI. Biochemie Med.
Exposés Annuels 1964, p. 45-58.

33. WERNER S.C., ROW V.V., RADICHEVICH I.

Nontoxic nodular goiter with formation and release of a
compound with the chromatographic mobility characteristics
of triiodothyronine.
Journ. Clin. Endocrinol 1960, 20, p. 1373-1383.

34. WOEBER K.A.A., SOBEL R.J., INGBAR S.H., STERLING K.

The peripheral metabolism of triiodothyronine in normal
subjects and in patients with hyperthyroidism.
Journ. Clin. Investig 1970, 49, p. 643.

Vu, le Président de Thèse
Pr. CANIVET

Vu, le Doyen
de la Faculté de Médecine
Lariboisière - Saint-Louis
Pr. E. FOURNIER

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
R. MALLET

